Aus der
Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr. E.-O. Riecken

HLA UND ATOPIE

Klinische Beobachtungen aus einer Allergie-Sprechstunde 1981/82

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Bubenzer
aus Freudenberg

1986

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E.-O. Riecken

HLA UND ATOPIE
Klinische Beobachtungen aus einer Allergie-Sprechstunde 1981/82

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Gabriele Bubenzer
aus: Freudenberg

Referent: Herr Prof. Dr. H. Michel

Korreferent: Herr Prof. Dr. F. Klaschka

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3.12.1986

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	EINLEITUNG	4
1.1	Problemstellung	4
1.2	Atopie	4
1.3	Das Haupthistokompatibilitäts-System	5
1.4	Das HLA-System	6
1.5	Die Bedeutung der HLA-Antigene	11
1.6	Assoziation von HLA und Krankheit	12
1.7	IgE-Antikörper	15
2	PROBANDEN UND METHODE	17
2.1	Testgruppe	17
2.2	Testmethode	17
2.3	Antiseren	19
2.4	Berechnungsmethode	20
3	ERGEBNISSE	22
4	DISKUSSION	23
5	ZUSAMMENFASSUNG	26
6	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	27
7	LITERATURVERZEICHNIS	30
	DANKSAGUNG	38
	LEBENSLAUF	39

1 EINLEITUNG

1.1 Problemstellung

Schon vor über einem Jahrhundert wurde beobachtet, daß die Eigenschaft, nach Kontakten mit Inhalations-Antigenen allergisch zu reagieren - d.h. Heuschnupfen, Asthma bronchiale und/oder ein atopisches Ekzem zu entwickeln - familiär gehäuft auftritt.
Die Erkenntnis, daß vor allem immunologisch gesteuerte Krankheiten mit einem bestimmten HLA-Muster gekoppelt sind, regte viele weitere Untersuchungen zur Entschlüsselung pathogenetischer Vorgänge an.
Diese klinische Studie geht der Frage nach, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen Atopie und dem Vorhandensein spezifischer HLA-Antigene.

1.2 Atopie

Der Begriff "Atopie" stammt aus dem Griechischen (atopos = ungewöhnlich, seltsam) und bedeutet "fremdartige Krankheit". Coca und Cooke prägten dieses Wort 1921 und meinten damit eine Erkrankung, bei der bestimmte Personen auf normalerweise gut tolerierte exogene Allergene, wie z.B. Nahrungsmittel oder Pollen, mit einer Überempfindlichkeitsreaktion antworten und schließlich bei erneutem Kontakt an Rhinitis allergica, Asthma bronchiale oder allergischem Ekzem (atopischer Dermatitis) erkranken. Andere Autoren sprechen von einer erblichen Neigung, nach Inhalation oder oraler Aufnahme sehr geringer Allergen-Dosen hohe Konzentrationen von IgE zu produzieren. Die Gründe für diese Vorgänge sind noch weitgehend unbekannt. Vermutlich werden basaler IgE-Spiegel und die Disposition zur

Atopie von zwei Allelen eines Genlocus determiniert. Wesentlich für die Manifestation einer Atopie, d.h. für das einzelne oder kombinierte Auftreten von allergischem Ekzem, allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma sind neben den endogenen auch exogene Faktoren. Eine Voraussetzung ist ebenfalls eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit der Gewebe.
In den westlichen Ländern rechnet man mit ca. 10-20 % Atopikern, wobei eine leichte Zunahme in den letzten Jahren verzeichnet wurde.
Pathogenese einer atopischen Reaktion (Typ I nach der Einteilung von Gell und Coombs):
Den Kontakt mit einem Antigen beantwortet der Körper mit der Produktion spezifischer Antikörper vom Typ IgE. Diese binden sich mit ihrem Fc-Fragment an die Membran von Mastzellen und basophilen Granulozyten. Der erneute Kontakt mit dem gleichen Antigen führt zur Ausschüttung von Mediatoren aus den Granula: Histamin, Serotonin, Kinine, einschließlich SRS-A*(= slow-reacting substance of anaphylaxis) werden frei und vermutlich noch andere. Diese Mediatoren bewirken eine Permeabilitätserhöhung der Kapillaren, Kontraktion der glatten Muskulatur, Quellung des Bindegewebes und Chemotaxis von Eosinophilen.

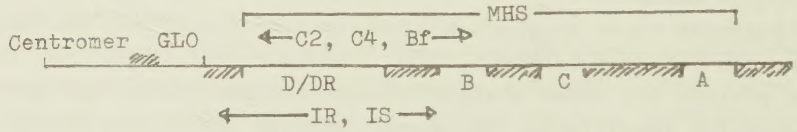
* Leukotriene

1.3 Das Haupthistokompatibilitäts-System

Das Haupthistokompatibilitäts-System (Major Histocompatibility System = MHS) liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr. 6. Seine als erste entdeckte Funktion - die Unterscheidung von "Selbst" und "Nicht-Selbst" - war maßgeblich für seine Benennung. Es umfaßt einen Komplex eng gekoppelter Gene, die wahrscheinlich als funktionelle Einheit anzusehen sind, da sie sich im Lauf der Evolution kaum verändert haben dürften:

1. HLA-A-B-C-Gene
2. HLA-D- und DR-Gene

3. Immunantwort-Gene
4. Krankheitsempfänglichkeits-Gene
5. Komplement-Gene: C2, C4A, C4B und Bf
   (Das Bf-Gen codiert den Proaktivator der Komplement-Komponente C3)
6. Das Markergen für GLO (Glyoxalase)
   (Das Gen für PGM3 - Phosphoglucomutase 3 - befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 6)



Diesen kurzen Abschnitt auf dem Chromosom Nr. 6 kann man als "immungenetische Steuerzentrale" ansehen.

1.4 Das HLA-System

Auf der Suche nach Gründen für Transfusionsunverträglichkeiten bei mehrfach transfundierten Personen gelang 1954 Dausset und Mitarbeitern (14) der Nachweis von Isoantikörpern gegen Leukozyten. Vier Jahre später konnte er das erste Leukozyten-Antigen definieren, er nannte es "Mac", das heutige HLA-A2 (13). Durch die Entwicklung besserer und reproduzierbarer Untersuchungsmethoden wie z.B. den Mikrolymphozytotoxizitätstest (48) und die gemischte Lymphozytenkultur erweiterten sich die Kenntnisse über das HLA- (human leucocyte antigen) System; und immer noch gibt es neue Forschungsergebnisse.

Es gibt mindestens 3 Klassen von HLA-Faktoren, unterteilt nach funktionellen Aspekten:

I = A-B-C-Antigene
II = D/DR-Antigene
III = HLA-kontrollierte Komplement-Faktoren

Die zuerst gefundenen HLA-Antigene waren die serologisch definierten (SD), die sogenannten klassischen Transplantationsantigene: A, B, C. Diese Antigene sind Glyco-Protein-Moleküle und bilden die Strukturmerkmale aller kernhaltigen Zellen eines menschlichen Individuums in unterschiedlicher Konzentration (6) und der Thrombozyten. Lymphozyten enthalten den größten Anteil, Thymus-Lymphozyten weniger als periphere Blut-Lymphozyten (2). Nach parenteralem Kontakt mit diesen Oberflächen-Antigenen wie durch Schwangerschaft, Transplantation, Bluttransfusion produziert ein Individuum Isoantikörper. Auf diesem Phänomen beruht die Definierung dieser Antigene mit Hilfe des Mikrolymphozytotoxizitätstests: Isolierte Lymphozyten - gewonnen aus peripherem venösem Blut - werden auf einer Testplatte mit monospezifischen Antiseren versetzt. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion führt über eine Komplement-Aktivierung zur Auflösung der Lymphozyten. Dieser Vorgang wird mit einem Farbstoff sichtbar gemacht.
Die Genorte werden mit Buchstaben bezeichnet, die Allele eines Genloci, die "korrespondierenden Antigenspezifitäten", erhalten fortlaufende Zahlen. Vorläufig benannte Antigene bekommen ein "w" für "workshop".
Die Produkte der HLA-D/DR-Region finden sich als Oberflächenstrukturmerkmale nicht auf allen kernhaltigen Zellen, sondern nur auf B-Lymphozyten, T-Helfer-Zellen, Makrophagen, Endothel- und Epithel-Zellen und Spermatozyten (29).
Die Produkte der Klasse III (Komplement-Faktoren) finden sich als lösliche Proteine im Serum.
DR-Antigene werden mit dem Lymphozytotoxizitätstest an isolierten B-Lymphozyten nachgewiesen. Die Antigene der A-B-C- und DR-loci bestehen jeweils aus 2 Aminosäureketten mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Je eine von den beiden Ketten trägt die antigenspezifische Determinante (9).
HLA-D-Antigene werden mit der gemischten Lymphozytenkultur spezifiziert: Empfänger-Lymphozyten reagieren auf Lymphozyten eines nicht HLA-D-identischen Spenders mit Umwandlung in bla-

stenähnliche Zellen und anschließender Proliferation. Ebenso verhalten sich die Spender-Lymphozyten. Ein Ausbleiben dieser Reaktion läßt auf gleiche Spezifität schließen; Spender und Empfänger sind kompatibel.
Die D-/DR-Region besteht aus einer Gruppe von Genen, die die Zusammenarbeit von immunkompetenten Zellen bei einer immunologischen Reaktion kontrolliert: Sie steuern die Kooperation und Interaktion von T- und B-Zellen und von T-Zell-Subpopulationen (44). Makrophagen bilden mit eindringenden Antigenen (z.B. Bakterien, Viren) einen Komplex und aktivieren T-Helfer-Zellen und B-Lymphozyten. Aus den T-Lymphozyten entstehen zytotoxische Zellen, aus den B-Lymphozyten antikörperproduzierende Plasmazellen. Wichtig für die Funktion der T-Helfer-Zellen ist das gemeinsame Auftreten von fremdem Antigen und D-/DR-Molekül auf den Makrophagen und B-Lymphozyten.
Die HLA-A-B-C-Moleküle - in Verbindung mit einem Fremdantigen - regen zytotoxische T-Zellen direkt an bzw. greifen zytotoxische T-Lymphozyten (Killer-Zellen) virusinfizierte oder chemisch veränderte Zellen an, vorausgesetzt, deren A-B-C-Struktur ist ihnen bekannt (47). Neben den T-Helfer-Zellen existieren T-Suppressor-Zellen; beide Zellarten liegen im allgemeinen im Gleichgewicht vor. Letztere können die Bildung von B-Lymphozyten und zytotoxischen T-Zellen weitgehend unterdrücken und damit die Abwehrfunktion des Immunsystems blockieren. Eine Störung der Helfer-/Suppressor-Zellen-Regulation, d.h. ein Überwiegen der einen oder der anderen Population, ist also von besonderer pathogenetischer Bedeutung. So wird ein Verlust von Suppressor-Zellen als ein ätiologischer Faktor für die Entwicklung der chron. Polyarthritis und der Myasthenia gravis angesehen.
In vivo lösen die D-/DR-Antigene die Abstoßung von Transplantaten aus (1) (46) und spielen eine wichtige Rolle bei der graft-versus-host-Reaktion. Von den Produkten der D-Region - DR, MT, MB und DS - sind die DR-Antigene die polymorphsten und vorläufig die bestuntersuchten.

Ein Individuum drückt sich aus durch die Produkte (Allele) dieser 4 bzw. 5 loci (A-B-C-D/DR), die maximal 8 bzw. 10 Antigene codieren. Sollten phaenotypisch weniger als 8 bzw. 10 Antigene erscheinen, liegen entweder Homozygotie vor oder noch unbekannte (= noch unbestimmbare) Antigene. Phaenotypische Bestimmung eines Individuums ergibt z.B. A1 A8 B7 B12 Cw1 Cw5 Dw4 Dw3 DR3 DR4; genotypisch ließe sich das Ergebnis z.B. ablesen als A1 B7 Cw5 Dw3 DR4 / A8 B12 Cw1 Dw4 DR3. Eine genotypische Bestimmung setzt eine HLA-Untersuchung der Eltern voraus.

Der Polymorphismus der durch diese Gen-loci codierten Allele ist so extrem, daß theoretisch mehr als 3 Mill. genetisch verschiedener Individuen existieren könnten. Dabei macht dieser Gen-Komplex nur ein Tausendstel des gesamten menschlichen Genoms aus (7). (Genom = Summe aller Gene)

Die Vererbung geschieht autosomal kodominant nach dem 1. Mendel'schen Gesetz. Da jedes Elternteil zwei Haplotypen (= zwei Vererbungseinheiten: eine väterliche, eine mütterliche) besitzt, sind bei den Kindern vier Gen-Kombinationen möglich. Bestimmte Antigene, z.B. A1 und A2, werden nie durch dasselbe Chromosom codiert. Die HLA-Antigene sind schon beim Feten nachweisbar (39).

Die Häufigkeit der verschiedenen HLA-Antigene variiert erheblich. Z.B. wird B8 im Mittelmeerraum zu weniger als 10 %, in Schottland dagegen zu mehr als 30 % vorgefunden.

Aufgrund von Familienuntersuchungen mit Rekombinationen wurde die Kartierung der HLA-Antigene möglich. Als Rekombination bezeichnet man den Austausch von Genmaterial zwischen zwei Haplotypen während der Meiose nach Bruch der eng aneinanderliegenden homologen Chromosomenfäden. Es entstehen zwei neue Haplotypen.

Zwischen den HLA-Genorten ist noch Platz für "Hunderte" von Genen unbekannter Funktion, d.h., wir wissen noch recht wenig über diesen Abschnitt des Chromosoms Nr. 6.

Haplotypen

Nach einem Vorschlag von Ceppellini et al. (12) bezeichnet man die auf einem der beiden (homologen) Chromosomen befindliche genetische Information, die Vererbungseinheit, als "Haplotyp", bestehend aus einem A-, B-, C- und D-/DR-Allel, die aufgrund ihrer engen Kopplung gemeinsam vererbt werden. In Bevölkerungsstudien sollte man nicht den Ausdruck "Haplotyp" verwenden, da hier nur die Bestimmung von Phaenotypen stattfindet. Jeweils zwei dieser Einheiten - eine von der Mutter, eine vom Vater - bilden den Genotyp eines Individuums. Aus der Anzahl der bis jetzt bekannten Allele der Genloci läßt sich die theoretisch mögliche Haplotypen-Zahl ermitteln. Tatsächlich aber treten bestimmte Allel-Kombinationen häufiger bzw. seltener auf als erwartet. Diese Erscheinung nennt man "Kopplungsungleichgewicht", das fast regelmäßig bei eng gekoppelten Systemen beobachtet wird (2). Es wird wie folgt berechnet:

Delta = Kopplungsungleichgewicht
hf (obs) = beobachtete (= gezählte) Haplotypenfrequenz
hf (exp) = erwartete Haplotypenfrequenz
= Genfrequenz des 1. Antigens
x Genfrequenz des 2. Antigens

Delta = hf (obs) - hf (exp)

Für diese Beobachtung gibt es mehrere Erklärungsversuche wie genetischer Zufall oder auch Vermischung von jeweils ingezüchteten Populationen untereinander (15). Auch könnten typische Gen-Konstellationen Folgen von Epidemien sein (18), d.h. daß bestimmte Gen-Kombinationen Selektionsvorteil bedeutet hatten. Ein crossing-over, ein Faktorenaustausch zwischen den HLA-loci, führt zu Rekombinationen, also zu neuen Haplotypen. Dieser Vorgang wird bei weiblichen Personen verstärkt beobachtet; seine Häufigkeit wird mit 0.7 bis 1 % angegeben (45).

Man beobachtet eine sehr ungleiche Verteilung von Haplotypen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, andere Antigen-Kombinationen treten weltweit gleich häufig auf. Die am meisten verbreiteten Zwei-Faktoren-Haplotypen in der kaukasischen (= nordeuropäischen) Bevölkerung sind A1 B8, A2 B12, A3 B7 und A3 Bw35 (2). Bw35 wird bei osteuropäischen Juden und Italienern, die beide den Kaukasiern zugerechnet werden, wiederum sehr unterschiedlich angetroffen (44).

1.5 Die Bedeutung der HLA-Antigene

Die biologische Bedeutung der HLA-Antigene liegt in ihrer Kopplung an Gene, die die Immunerkennung, -vermittlung und -antwort gegenüber verschiedenen Antigenen kontrollieren und in der Kooperation diverser Zellpopulationen bei der Immunantwort.
Die klinische Bedeutung für Transplantation, Transfusion und zur Beurteilung von Krankheiten läßt sich schon teilweise aus dem bisher Gesagten ableiten. Histokompatibilitäts-Antigene werden auch Transplantations-Antigene genannt, denn anfänglich war ihre Bedeutung auf die Transplantation beschränkt. Die Überlebenszeit eines Nierentransplantats ist direkt abhängig von der Kompatibilität der Antigene von Empfanger und Spender. Allerdings sind die Ergebnisse auch bei vorliegender Kompatibilität noch so unbefriedigend, daß noch weitere Transplantationssysteme angenommen werden müssen, nicht nur auf Chromosom Nr. 6 (1).
Das Zusammentreffen von HLA-Antigenen eines Blutspenders mit HLA-Antikörpern des Empfängers kann zu einer Zerstörung der Neutrophilen führen, was wiederum eine Fieberreaktion hervorruft. Man versucht, dieses durch Transfusion leukozytenarmen Blutes zu vermeiden. Vor Transfusion von Thrombo- und Granulozyten wegen Mangel dieser Blutbestandteile bei Patienten

UNIV. LEIPZIG BIBL.

mit HLA-Antikörpern muß Kompatibilität vorliegen.
Die Bestimmung der Gewebsantigene hat besondere Bedeutung erlangt in der Diagnostik des M. Bechterew. Eine 100%ige Sicherheit der Diagnose läßt sich aber nicht erreichen, da die HLA-Antigene durch crossing-over und Rekombination von den noch hypothetischen Krankheits-Empfänglichkeitsgenen getrennt werden können.
Auch kann man Krankheitsbilder mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik, aber gleichen HLA-Ergebnissen in Bezug setzen. Die Einführung der Gewebs-Antigen-Bestimmung in die Vaterschaftsbegutachtung - neben den üblichen genetischen Untersuchungen - erhöht durch den extremen Polymorphismus die Ausschlußwahrscheinlichkeit für Nicht-Väter auf ca. 99 % (42).

Auch für stammesgeschichtliche Fragen des Zusammenhangs von Bevölkerungsgruppen erweist sich das HLA-System als sehr hilfreich.
Ein besonderer Wert der HLA-Untersuchung ergibt sich aus der Möglichkeit, das relative Risiko für einen Merkmalsträger berechnen zu können, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln im Vergleich zu einem Nicht-Merkmals-Träger: (32)

$$\text{rel. Risiko} = \frac{(\text{n Pat. antigen-pos.}) \times (\text{n Kontr. antigen-neg.})}{(\text{n Pat. antigen-neg.}) \times (\text{n Kontr. antigen pos.})}$$

1.6 Assoziation von HLA und Krankheit

1964 entdeckte Lilly (25) eine Beziehung zwischen H2 bei der Maus und Empfänglichkeit für Virus-Leukämie. 1967 wurde zum 1. Mal von Amiel (3) über eine Assoziation zwischen Krankheit (M. Hodgkin) und HLA berichtet. Es wurden Familienuntersuchungen gemacht mit dem Ergebnis, daß alle von einer bestimmten Erkrankung Betroffenen ein bestimmtes HLA-Muster besaßen, aber nicht alle Träger dieser Antigene manifest erkrankt waren. Es werden daher noch Umwelt- und zusätzlich genetische

Faktoren - wie es sich z.B. durch die Bevorzugung des einen oder anderen Geschlechts zeigt - verantwortlich gemacht.

Die meisten der HLA-gebundenen Krankheiten gehören zum immunologischen Formenkreis.
Für das Zustandekommen dieser Assoziationen gibt es einige Vermutungen:

1. Das HLA-Antigen selbst ist nicht verantwortlich. Es werden "Empfänglichkeitsgene" vermutet, die mit den Genloci der Gewebsantigene eng gekoppelt sind und mit diesen gemeinsam vererbt werden. Bei Ratten und Mäusen fand man in der entsprechenden chromosomalen Region Immunantwort- (Ir-) Gene lokalisiert (4). Defekte Ir-Gene sind vielleicht identisch mit diesen Empfänglichkeitsgenen. Diese Erklärung würde bedeuten, daß ein bestimmtes HLA-Muster hinweisen könnte auf eine bestimmte Immunantwort-Gen-Konstellation mit ihrer Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen. Es lassen sich überaktive Ir-Gene denken oder defiziente oder sonstwie veränderte (23).

2. Man kann sich vorstellen, daß HLA-Antigen-Strukturen auf der Zellmembran pathogenen Erregern als Rezeptoren dienen.

3. Die "molecular-mimicry"-Theorie besagt, daß ein Organismus - durch bestehende antigenetische Kreuzreaktion zwischen einem pathogenen Erreger und einem HLA-Antigen, z.B. durch Einbau von HLA-Determinanten in die Oberfläche des Virus - den Erreger nicht mehr als fremd erkennt (19). Oder: Antikörper richten sich nicht nur gegen eindringendes Antigen (z.B. Streptokokken-Wandantigen), sondern entwickeln eine Kreuzreaktion mit gleichen Antigendeterminanten auf körpereigenen Strukturen (z.B. Herzmuskelfibrillen). Beispiel: rheumatisches Fieber.

4. Vorstellen lassen sich auch enge Kopplungen defekter Komplementgene mit HLA-Allelen, wobei die Assoziation von HLA und Krankheit hinweisen würde auf einen erblichen Komplementschaden (41).

5. Bei Mäusen ließen sich Gene im MHS nachweisen, die die Zusammenarbeit von B- und T-Zellen und auch von T-Zell-Subpopulationen beeinflussen (33). Defekte Gene könnten somit verantwortlich sein für eine insuffiziente bzw. fehlgesteuerte Immunantwort aufgrund einer gestörten Lymphozytenkooperation. Auch hier hätte die enge Kopplung eine Assoziation von Krankheit und HLA zur Folge.

Verschiedene rassische Gruppen zeigen oft verschiedene HLA-Krankheit-Assoziationen: In verschiedenen Bevölkerungen ist dieselbe Krankheit mit einem anderen Allel verknüpft (43). Manchmal ist das gleiche Allel in allen Populationen mit derselben Krankheit verbunden, wie B27 mit ankylosierender Spondylitis.

Auch lassen sich noch unbekannte HLA-Faktoren denken, die gleichzeitig mit dem bekannten (= schon bestimmbaren) Marker auftreten und die durch den bekannten HLA-Genen benachbart gelegene loci codiert werden. In diesem Fall würde das identifizierte HLA-Antigen eine uns in Wirklichkeit (noch) verborgene enge Verknüpfung nur sichtbar machen, ohne selbst verantwortlich zu sein.

Einige Kopplungsbeispiele:

HLA-A: idiopathische Haemochromatose, ALL
" B: Ankylosierende Spondylitis, M. Behçet, De Quervain-Thyreoditis, C21-Hydroxylase-Mangel
" C: Psoriasis
" DR: Rheumatoide Arthritis, autoaggressive Hepatitis, Sklerodermie, M. Addison, Myasthenia gravis, Juvenile chron. Arthritis, M. Basedow, Zöliakie

Die meisten Krankheiten, die man anfänglich für A- und B-assoziiert gehalten hatte, sind tatsächlich an D/DR-Antigene gekoppelt.

Da viele dieser D/DR-gekoppelten Krankheiten durch autoimmunologische Phänomene charakterisiert sind, macht man Immunantwort- (Ir-) Gene und/oder Immunsuppressor- (Is-) Gene für diese Assoziation verantwortlich. D.h., Gene der D/DR-Region

beeinflussen möglicherweise Widerstand oder Empfänglichkeit bezüglich einer Krankheit. Da bei der Maus der Nachweis dieser Gene schon gelungen ist (30), geht man aufgrund der starken Analogie von MHS beim Menschen und H2 bei der Maus mit Sicherheit von der Existenz solcher Gene aus. (Jean Dausset: "Die Maus hat niemals gelogen.")
Die - noch hypothetischen - Ir-Gene entscheiden wahrscheinlich, ob sich ein bestimmter Organismus gegen ein definiertes Antigen in der humoralen Immunantwort als "high" oder "low responder" verhält. Die Entwicklung einer Allergie spricht für das Vorhandensein suffizienter Ir-Gene (52).
Eine schematische Darstellung der Entstehung von HLA-assoziierten Krankheiten befindet sich auf Seite 27.

1.7 IgE-Antikörper

IgE-Antikörper wurden 1967 von Ishizaka und Ishizaka (20) als eine eigene Immunglobulinklasse identifiziert. Sie isolierten IgE aus dem Serum atopischer Patienten. Das gleiche gelang, ebenfalls 1967, Johansson, Bennich und Wide bei einem IgE-Myelom-Patienten (22).
IgE liegt im Serum und in Sekretionen frei vor; dagegen bindet es sich an Mastzellen und basophile Leukozyten. Es sind schleimhaut- und hautspezifische Reagine. Inhalative Antigene scheinen ganz besonders ihre Bildung zu provozieren, wobei das Ausmaß dieser Reaktion auch von der Potenz des Allergens (51) und von der Wirksamkeit des übergeordneten Ir-Gens abhängt. Die Stimulation der IgE-Bildung geschieht durch ein Zusammenwirken der T- und B-Lymphozyten. Neben den T-Helfer-Zellen existieren T-Suppressor-Zellen, die die IgE-Synthese unterdrücken. Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang von IgE-beeinflußten Erkrankungen (wie Pollinose und atopische Dermatitis) und T-Zell-Konzentrationen (34). Serum-IgE-Spie-

gel von atopischen Individuen sind im allgemeinen höher als die nicht-atopischer Individuen. Ein großer Teil des IgE von Atopikern reagiert spezifisch mit identifizierbaren Umweltantigenen. Im allgemeinen korreliert der IgE-Spiegel mit der Anzahl der positiven Hauttests gegen verschiedene Allergene bzw. entwickeln Menschen mit erhöhter IgE-Konzentration zunehmend mehr Allergien. Wahrscheinlich gibt es eine gemeinsame genetische Kontrolle für IgE-Produktion und atopischer Disposition. Marsh et al. (28) stellten eine starke Assoziation zwischen Dw2 und IgE- und IgG-Produktion auf Ragweed-Allergen Ra5 fest. Aber nicht immer ist eine atopische Erkrankung mit einer IgE-Erhöhung verbunden.
Es gibt mindestens zwei Arten von genetischer Kontrolle über die IgE-Produktion:
1. Ir-Gene - wahrscheinlich an HLA gekoppelt - kontrollieren die antigenspezifische (aber auch auf kreuzreagierende Antigene antwortende) IgE-Produktion.
2. Nicht an HLA gekoppelte Ir-Gene bestimmen die Gesamt-IgE-Produktion (26). Außerdem haben auch sie einen großen Einfluß auf die Entwicklung von spezifischer IgE-Antwort (16).

2 PROBANDEN UND METHODEN

2.1 Testgruppe

63 nicht miteinander verwandte Patienten aus der Allergie-Sprechstunde des Klinikums Steglitz (Berlin) wurden HLA-typisiert. Diese Patienten waren sensibilisiert gegen ein oder mehrere inhalative Einzel- oder Gruppen-Allergene. Die Diagnose wurde mit dem Prick-Test unter Verwendung von Allergen-Suspensionen immer derselben Firma gestellt. Zusätzlich wurden die Angaben auf allergologisch ausgerichteten Fragebogen zu Eigen- und Familienanamnese ausgewertet. Mit folgenden Allergenen wurde getestet: Hausstaub, Baumpollen, Gräserpollen, Unkräuterpollen, Getreidepollen, Tierhaare, Bettfedern, Dermatophagoides. Gegebenenfalls wurde weiter differenziert.

Die Beschwerden bestanden in Rhinitis, Conjunktivitis, Asthma und Ekzemen. 35 der Patienten waren weiblich, 28 männlich. Die Vergleichsgruppe bestand aus 378 zufällig ausgewählten Blutspendern der Bluttransfusions-Abteilung des Klinikums Steglitz.

2.2 Testmethode

Die HLA-Typisierung fand statt mit dem Zwei-Stufen-Zytotoxizitätstest nach Terasaki.
HLA-Antikörper + Kaninchenkomplement und Patienten-Lymphozyten als fragliche Antigen-Träger werden inkubiert. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion aktiviert das Komplement, die Lymphozyten-Zellmembran lysiert, und der Farbstoff (Eosin) als Indikator dringt in die Zelle ein: positiver Ausfall der Reaktion. Unveränderte Zellmembranen bleiben für den Farbstoff

undurchdringbar, d.h., es hat keine Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden: negativer Ausfall.
Zum Ausschluß einer Zytotoxizität der Reagenzien wird ein negatives Kontrollserum mitgeführt. Hier sollten nicht mehr als 10 % der Lymphozyten lysiert sein. Die Komplement-Aktivität wird mit einem positiven Kontroll-Serum ermittelt. Hier sind 80-100 % der Testzellen lysiert.

Durchführung

1. Herstellung der Lymphozyten-Suspension

Ca. 10 ml venöses Blut wird mit 1.5 - 2 ml Heparin (100 E) ungerinnbar gemacht. Man benötigt etwa 5 ml heparinisiertes Blut, das mit dem gleichen Volumen einer Mediumlösung (z.B. Hanks) versetzt wird. Diese verdünnte Blutprobe schichtet man vorsichtig über eine Gradientenlösung, so daß keine Vermischung auftritt. Anschließend 15 min zentrifugieren in einem Schwingrotor (Durchmesser ca. 30 cm) bei etwa 2400 U/min. Die Lymphozyten bilden nach dem Zentrifugieren eine weißliche Schicht auf dem oberen Meniskus der Gradientenlösung. Sie werden mit einer feinen Pasteur-Pipette aufgenommen und noch 2 x in der Mediumlösung jeweils 10 Minuten bei ca. 1500 U/min gewaschen.

2. Zweistufentest

Aus dem Lymphozyten-Sediment und der Mediumlösung wird eine Suspension gewonnen und zusammen mit fetalem Kälberserum auf ca. 2000 Zellen/mm^3 eingestellt. In die Vertiefung der Testplatten, die zuvor mit wenig Paraffin-Öl und je 1 Mikroliter HLA-Testserum (sog. Antiserum) bzw. positivem und negativem Kontroll-Serum gefüllt worden waren, wird nun je 1 Mikroliter Lymphozyten-Suspension gegeben und vermischt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend 5 Mikroliter Kaninchenkomplement hinzugeben und weitere 60 Min. bei Raumtemperatur inkubieren. Anfärbung mit 3 Mikroliter wäßrigem

Eosin (5 %) und nach 2 Min. 8 Mikroliter Formaldehyd (35-40 %, pH 7) zur Beendigung der Reaktion einfüllen. Die Testplatte wird durch Abdeckung gegen Austrocknung geschützt.

Auswertung

Das Ergebnis wird im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop abgelesen. Lysierte Zellen erscheinen dunkler und größer als nichtlysierte. Die Reaktion gilt als positiv, wenn mindestens 40 % der Lymphozyten angefärbt sind, bei maximal 10 % Lysis in der Negativkontrolle.

2.3 Antiseren

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Gewinnung von Antiseren, von denen die Schwangerenseren die größte Bedeutung haben. Schwangere Frauen bilden zu 15-20 % zytotoxische Antikörper gegen die vom Vater des Kindes übertragenen Merkmale. Diese Antikörper sind noch einige Monate nach der Entbindung vorhanden. Aber nur ca. 0.4 % dieser in Frage kommenden Seren sind zur HLA-Bestimmung geeignet, die übrigen reagieren zu schwach oder enthalten zusätzliche Antikörper.
In dieser Untersuchungsreihe wurden Antiseren der Firmen Behring, Biotest, Fresenius und Merieux verwendet. Zusätzlich besteht immer die Möglichkeit, an einem Austauschverfahren unter mehreren Typisierungszentren teilzunehmen. Pro Typisierung wurden etwa 180-240 Antiseren gebraucht; die jeweilige Anzahl hängt ab von der Qualität der Seren zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Qualität wird u.a. bestimmt durch die Spezifität der Antikörper. Es gibt Antikörper, die nicht nur monospezifisch, d.h. mit ihrem homologen Antigen reagieren, sondern aufgrund der Ähnlichkeit molekularer Strukturen einiger Antigene kreuzreagieren. Z.B. bilden HLA-A1, A3 und A11 eine solche kreuzreagierende Gruppe (5).

Folgende Antigene konnten in dieser Untersuchung erfaßt werden:

HLA-A: A1, A2, A3, A9 (Aw23 + Aw24), A10 (A25 + A26), A11, A28, A29, Aw30, Aw31, Aw32, Aw33, Aw34

HLA-B: B5 (Bw51 + Bw52), B7, B8, B12 (Bw44 + Bw45), B13, B14, B15 (Bw62 + Bw63), Bw16 (Bw38 + Bw39), B17 (Bw57 + Bw58), B18, Bw21 (Bw49 + Bw50), Bw22 (Bw54 + Bw55 + Bw56), B27, Bw35, B37, B40 (Bw60 + Bw61), Bw41, Bw42, Bw47

HLA-C: Cw1 - Cw5

2.4 Berechnungsmethode

Die Antigen-Häufigkeiten wurden mit dem Vierfelder-Chi-Quadrat-Test berechnet. Dieser Test ist dann indiziert, wenn Häufigkeitsunterschiede im Auftreten bestimmter Merkmale analysiert werden sollen. Oder: Es ist ein zweidimensionales Chi-Quadrat-Verfahren, bei dem die Häufigkeiten zweier zweifach gestufter, d.h. in zweifacher Ausprägung vorliegender Merkmale verglichen werden. Das 1. Merkmal stellt die "untersuchten Personen" dar in zwei Ausprägungen: "Patientengruppe" und "Kontrollgruppe". Das 2. Merkmal liegt als "Untersuchungsmerkmal X" vor in den zwei Ausprägungen "vorhanden" und "nicht vorhanden".
Obiges Beispiel kann anschaulich in einer sog. Vierfelder-Kontingenz-Tafel aufgezeigt werden:

+ heißt: Merkmal vorhanden
- heißt: Merkmal nicht vorhanden

	+	-	Gesamt
unsere Patienten	a	b	a + b
Kontrollgruppe	c	d	c + d
N = a + b + c + d	a + c	b + d	N

$$Chi^2 = \frac{N\ (ad - bc)^2}{(a+b)\ (c+d)\ (a+c)\ (b+d)}$$

Dieser Test kann also eingesetzt werden, um zu überprüfen, ob beobachtete (d.h. empirisch ermittelte) Häufigkeiten eines Merkmals (hier: Untersuchungsmerkmal X) innerhalb eines bestimmten Kollektivs (hier: Patientengruppe) statistisch bedeutsam (= signifikant) hervortreten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.
Signifikanz ist dann gegeben, wenn Chi^2 größer ist als 3.84. Dabei ist die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) der Hypothese, daß sich die Häufigkeit bestimmter Merkmale innerhalb eines Patientenkollektivs signifikant unterscheidet von der Häufigkeit dieser Merkmale innerhalb einer Kontrollgruppe ≤ 0.05 bzw. ≤ 5 %. (11)

3 ERGEBNISSE

Berechnet wurden in den Vier-Felder-Tafeln nur die HLA-Antigene, die eine deutliche Erhöhung oder Verminderung vermuten ließen. Die Tabellen auf den Seiten 28/29 zeigen die absoluten Häufigkeiten der Antigene von 63 Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n = 378).

Wir fanden eine leicht signifikante Frequenz-Erhöhung des Antigens B14 (Chi^2 = 4.35) und eine gerade signifikante Erhöhung von B8 (Chi^2 = 3.88). Signifikant erhöht (Chi^2 = 6.34) war das gemeinsame Auftreten von A2 und B14. Dagegen ergab sich eine leichte Signifikanz in dem gemeinsamen Auftreten von A3 und B14 (Chi^2 = 4.74), von A3 und B37 (Chi^2 = 4.74) und von A3 und B5 (Chi^2 = 4.60).

Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach dem Manifestationsalter ergab keine Besonderheiten. Auch eine Aufteilung den Allergenen entsprechend blieb unauffällig, d.h. in allen Gruppierungen gab es eine breite Fächerung.

Bei 58 Patienten wurde der Gesamt-IgE-Spiegel bestimmt: 21 Werte wurden im normalen oder fraglichen Bereich gefunden, bei 37 Patienten waren die Werte erhöht. Es konnte keine Beziehung zwischen dem Auftreten bestimmter HLA-Antigene und IgE-Spiegel hergestellt werden.

4 DISKUSSION

Nachdem erste Vermutungen und häufig auch Bestätigungen über die Korrelation von definierten Krankheiten und bestimmten HLA-Merkmalen aufkamen, schlossen sich zahlreiche Untersuchungen an mit dem Ziel, eine eventuell vorhandene Beziehung zwischen HLA-Determinanten und den weit verbreiteten atopischen Erkrankungen aufzudecken - mit teils übereinstimmenden, teils widersprüchlichen Ergebnissen.
Eine nicht-signifikante Erhöhung der Antigen-Kombination A1 + B8 konnte durch Oehling und Mitarbeiter (35) bei Pollinose-Patienten mit Rhinitis und Asthma bronchiale, durch Goudemand und Mitarbeiter (17) bei unverwandten Kindern und ihren Eltern mit atopischer Dermatitis und mit/ohne Asthma und positivem Prick-Test auf Hausstaub und Milbe ermittelt werden, sowie durch eine Studie von Jeannet und Mitarbeiter (21) über Gras-Pollinosis innerhalb von Familien und nicht miteinander verwandter Personen, die aber noch zusätzlich Überempfindlichkeit auf andere Allergene wie Staub, Schimmel, Wolle usw. vorweisen konnten. Auch Marsh und Mitarbeiter (27) stellten eine positive (nicht-signifikante Erhöhung) Korrelation fest zwischen einer Überreaktivität des Immunsystems gegen mehrere Inhalations-Antigene und dem phaenotypisch bestimmten Auftreten von A1 + B8 + Dw3 und A3 + B7 + Dw2. Ohnehin gehören diese Antigene als Haplotypen zu den am meisten verbreiteten in der kaukasischen Bevölkerung.
Morris und Mitarbeiter (31) wiesen A1 + B8 in erhöhter Frequenz bei extrinsic Asthma nach, ebenso nicht-signifikant B8. Diese Beobachtungen konnten sie in einer späteren Untersuchung (1980) nicht wieder bestätigen. Bei reinem Heufieber fanden Turner und Mitarbeiter (50) einen A1 + B8 - Mangel, und Gwynn und Mitarbeiter (18) schreiben diesem Phaenotypen sogar eine protektive Rolle gegenüber Gras-Pollinosis zu.

Bei unserem Patienten-Kollektiv wurden hohe Frequenzen von B8 und A1 + B8 ermittelt. Diese Antigene sind aber in der Kontrollgruppe - aufgrund des Kopplungsungleichgewichts dieser HLA-Marker in der europäischen Bevölkerung - nicht so wesentlich niedriger, daß die Erhöhungen zu einer deutlichen Signifikanz führten. Auch nach Aufteilung unserer Probanden entsprechend ihrem klinischen Erscheinungsbild blieben die Ergebnisse unauffällig. Dieses Vorgehen berücksichtigt unserer Meinung nach auch nicht die individuelle Organdisposition.
Die Aussagen von Yamamoto und Mitarbeiter (53) und Ohkido und Mitarbeiter (36), die HLA-B15 (Split Bw62 und Bw63) als "disease resistant antigen" für eine atopische Erkrankung bezeichneten, da sie es keinmal vorfanden, können wir nicht unterstützen: 9 unserer Patienten konnten ein solches Antigen vorweisen.
HLA-B8 ist signifikant erhöht bei einer Pollinosis-Gruppe (35), Marsh (26) entdeckte eine Assoziation von Rye I-Allergen (ein gereinigter Extrakt von Gras-Pollen) und B8 und betont in einer späteren Arbeit die Korrelation von B8 (ohne A1) und Überreaktivität auf verschiedene Allergene. Rachelefsky und Mitarbeiter (40) ermittelten eine nicht-signifikante Erniedrigung von B8 bei extrinsic Asthma. In unserem Patientenkollektiv war B8 soeben erhöht (33.3 % gegenüber 21.9 % in der Kontrollgruppe). B8 tritt auf bei organspezifischen autoimmunologischen Krankheiten und bei anderen Vorgängen, die durch eine sehr hohe immunologische Aktivität gekennzeichnet sind. Im Zusammenhang mit atopischen Krankheiten sehen Jeannet und Mitarbeiter (21) die Möglichkeit, daß Immunantwort-Gene - in Kopplungsungleichgewicht mit B8 - die spezifische IgE-Antwort auf Allergene kontrollieren.
Einige Autoren wie Perrin-Fayolle (37), Jeannet (21) und Fillier und Mitarbeiter (38) sehen keinen Zusammenhang zwischen einem bestimmten HLA-Muster und (Gras-)Pollinose. Ebenfalls Turton und Mitarbeiter (49) konnten keine deutliche Beziehung zwischen HLA und Asthma bzw. Atopie herstellen, weder

in ihrer Bevölkerungs- noch Familienstudie.
De Weck (16) führt in seiner Arbeit aus, wie unterschiedlich die Bevölkerungsstudien verschiedener Autoren ausfallen. Z.B. stimmt in sieben Untersuchungen über die Assoziation von HLA-Markern mit atopischer Dermatitis kein Ergebnis mit einem anderen überein.
Für die unterschiedlichen Ergebnisse, die wir in der Literatur fanden, kommen mehrere Gründe in Betracht:

1. Es lagen keine einheitlichen Populationen vor (Patienten verschiedenen Ursprungs)
2. Die Patienten-Kollektive waren unterschiedlich zusammengesetzt (Familien oder nicht miteinander verwandte Personen oder gemischte Kollektive)
3. Die Atopie ist das Ergebnis einer multifaktoriellen Steuerung, d.h. genetische und nicht-genetische Faktoren üben ihren Einfluß aus.
4. Die Krankheit wird möglicherweise nicht genetisch gesteuert.
5. Das Untersuchungskollektiv war zu klein.
6. Andere, d.h. nicht (nur) die untersuchten HLA-Marker, sind typisch für die Assoziation von HLA und Atopie.

Einige Autoren - Yoo (54), Levine (24), Pillier (38) und Blumenthal (10) - messen Familienuntersuchungen größere Bedeutung bei. Sie machten die Erfahrung, daß Krankheiten (z.B. Heufieber) innerhalb einer Familie an die Gegenwart eines "familieneigenen" Haplotyps gekoppelt war.
Überhaupt bieten Familienstudien einige Vorteile:

1. Sie sind nicht betroffen vom Kopplungs-Ungleichgewicht.
2. Sie schließen arte facte aus bezüglich einer Bevölkerungsstruktur.
3. Sie zeigen den dominanten/rezessiven Erbgang für eine bestimmte Krankheit.

Für die atopische Krankheit konnte noch kein einzelner Vererbungsweg aufgezeigt werden.

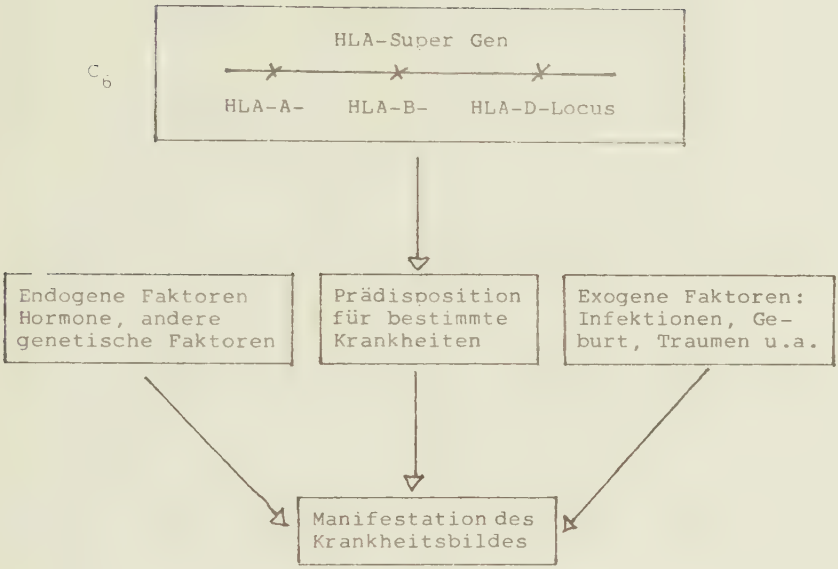
5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei 63 nicht miteinander verwandten Patienten - ausgewählt nach Auswertung einer Fragebogenaktion und im Alter zwischen 14 und 64 Jahren - mit allergischer Symptomatik in den Atemwegen und positivem Scratch-Test, d.h. mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen ein oder mehrere Inhalations-Antigene, wurde HLA bestimmt und verglichen mit einer Gruppe von 378 zufällig ausgesuchten Blutspendern. Die Typisierung der HLA-Antigene der loci A, B und C wurde mit dem Zwei-Stufen-Zytotoxizitätstest nach Terasaki vorgenommen. Die Allergien traten sowohl saisonal als auch perennial auf.

Es ergaben sich eine gerade signifikante Frequenz-Erhöhung von B8 (Chi^2 = 3.88), leicht signifikante Erhöhungen von B14 (Chi^2 = 4.35), von A3 + B14 (Chi^2 = 4.74), von A3 + B37 (Chi^2 = 4.74) und von A3 + B5 (Chi^2 = 4.60). Signifikant erhöht war der Phaenotyp A2 + B14 (Chi^2 = 6.34).

Es erscheint sinnvoll, Familienuntersuchungen durchzuführen, da einige Studien darauf hinweisen, daß bestimmte Erkrankungen innerhalb einer Familie an die Segregation einer definierten Vererbungseinheit gekoppelt sind.

Da die Atopie mit einem immunologischen Geschehen einhergeht, sollte eine folgende Arbeit unbedingt Marker der D-/DR-Region miteinbeziehen, da in diesem Abschnitt des Chromosoms die Gene liegen, die die immunologischen Vorgänge steuern.



Schematische Darstellung der Entstehung von HLA-assoziierten Krankheiten von Bertrams (8)

Tabellen

+ = Merkmal vorhanden
- = Merkmal nicht vorhanden

		+	-	Gesamt
HLA-A 28	Pat.	7	56	63
	Kon.	21	357	378
	Chi^2 = 2.30			
HLA-B 12	Pat.	9	54	63
	Kon.	84	294	378
	Chi^2 = 2.04			
HLA-A 29	Pat.	1	62	63
	Kon.	21	357	378
	Chi^2 = 1.79			
HLA-B 8	Pat.	21	42	63
	Kon.	83	295	378
	Chi^2 = 3.88			
HLA-B 14	Pat.	6	57	63
	Kon.	13	365	378
	Chi^2 = 4.35			
HLA-B 37	Pat.	5	58	63
	Kon.	16	362	378
	Chi^2 = 1.63			
HLA-A 3	Pat.	2	61	63
+ Bw 22	Kon.	3	375	378
	Chi^2 = 2.73			

Tabellen

		+	-	Gesamt
HLA-A 2	Pat.	3	[illegible]	63
+ B 14	Kon.	3	[illegible]75	378
	Chi^2 = 6.34			
HLA-A 3	Pat.	3	60	63
+ B 14	Kon.	4	374	378
	Chi^2 = 4.74			
HLA-A 3	Pat.	3	60	63
+ B 37	Kon.	4	374	378
	Chi^2 = 4.74			
HLA-A 3	Pat.	5	58	63
+ B 5	Kon.	10	368	378
	Chi^2 = 4.60			
HLA-A 2	Pat.	4	59	63
+ B 7	Kon.	46	332	378
	Chi^2 = 1.32			
HLA-A 1	Pat.	1	62	63
+ B 7	Kon.	19	359	378
	Chi^2 = 1.48			
HLA-A 3	Pat.	2	61	63
+ B 13	Kon.	3	375	378
	Chi^2 = 2.73			
HLA-A 1	Pat.	17	47	63
+ B 8	Kon.	69	309	378
	Chi^2 = 2.44			

7 LITERATURVERZEICHNIS

(1) ALBERT E.D.:
Die klinische Bedeutung der Gewerbsantigene (HL-A) des Menschen
Münch. med. Wschr. 118 (19) 619-624 (1976)

(2) ALBERT E.D., GÖTZE G.:
The Major Histocompatibility System in Man and Animals.
ed. D. Götze
Springer-Verlag, Berlin 1977

(3) AMIEL J.L.:
Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing 1967, 79-81
Munksgaard, Kopenhagen (1967)

(4) BENACERRAF B., MCDEVITT H.O.:
Histocompatibility-linked immune response genes.
Science 175, 273-279 (1972)

(5) BENDER K.:
Das HLA-System
Biotest, 2. Aufl. 1979, Frankfurt am Main

(6) BERAH M., HORS J., DAUSSET J.:
Concentration of Transplantation Antigens in Human Organs (Letters to the Editor)
Lancet I 106, 1968

(7) BERTRAMS J.:
Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und rheumatischen Erkrankungen
Rheuma-Forum 10, 33-42 (1980)

(8) BERTRAMS J.:
HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit
Dtsch. med. Wschr. 101, 178-184 (1976)

(9) BERTRAMS J., RITTNER Ch.:
Der HLA-Komplex
Dtsch. med. Wschr. 106, 952-958 (1981)

(10) BLUMENTHAL M.N., AMOS D.B., NOREEN H., MENDELL N.R., YUNIS E.J.:
Genetic mapping of Ir locus in man: linkage to second locus of HL-A
Science 184, 1301-1303 (1974)

(11) BORTZ J.:
Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaften
Springer-Verlag, Berlin 1979, 1. korrig. Auflage

(12) CEPPELLINI R., CURTONI E.S., MATTIUZ P.L., MIGGIANO V., SCUDDELLER G., SERRA A.:
Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage
Histocompatibility Testing 1967, 149-187
Munksgaard, Kopenhagen (1967)

(13) DAUSSET J.:
Iso-leuco Anticorps
Acta haemat. (Basel) 20, 156-166 (1958)

(14) DAUSSET J.:
Leuco-Agglutinins. IV. Leuco-Agglutinins and Blood Transfusion
Vox Sang. (Basel) 4, 190-198 (1954)

(15) DEGOS L., DAUSSET J.:
Human migrations and linkage disequilibrium of HL-A system
Immunogenetics 3, 195-210 (1974)

(16) DE WECK A.L.:
HLA and Allergy
in Monogr. Allergy, vol. 11, pp 3-18
Karger, Basel (1977)

(17) GOUDEMAND J., DEFRENNE C., DESMONS F.:
HLA Antigens and atopic dermatitis
Monographs in allergy 11, 24-29 (1977)

(18) GWYNN C.M., MACKINTOSH P.:
HLA haplotypes and hayfever: a possible protective role
Clinical. Allergy, Vol. 9, 425-427 (1979)

(19) HIRATA A.A., TERASAKI P.I.:
Cross-reactions between streptococcal M-proteins and human transplantation antigens
Science 168, 1095 (1970)

(20) ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.:
Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity
J. Immuno. 99, 1187-1198 (1967)

(21) JEANNET M. et al.:
HLA Antigens in Grass Pollinosis
Monogr. Allergy, vol. 11, 69-73
Karger, Basel 1977

(22) JOHANSSON S.G.O., BENNICH H., WIDE L.:
A new class of immunoglobulin in human serum
Immunology 14, 265-268 (1967)

(23) LASSUS A., TIILIKAINEN A., KARVONEN J., REUNALA T.:
HLA-Antigene in der Dermatologie
Der Hautarzt 29, 303-312 (1978)

(24) LEVINE B.B., STEMBER R.H., FOTINO M.:
Ragweed hay fever: Genetic control and linkage to HL-A Haplotypes
Science 178, 1201-1203 (1972)

(25) LILLY F., BOYSE E.A., OLD L.J.:
Genetic basis of susceptibility to viral Leukemogenesis
Lancet II, 1207-1209 (1964)

(26) MARSH D.G.:
Allergy: a model for studying the genetics of human immune response
in Johansson, Strandberg and Urnäs Nobel Symposium Nr. 33: Molecular and biological aspects of the acute allergic reactions
Plenum Press, New York 1976

(27) MARSH D.G., MEYERS D.A., FREIDHOFF L.R., HUSSAIN R., HSU S.H.:
Association of HLA phenotypes A1, B8, Dw3 and A3, B7, Dw2 with allergy
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 66 (Suppl. 1), 48-50 (1981)

(28) MARSH D.G. et al:
HLA-Dw2: A genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra 5
J. Exp. Med. 155, 1439-1451 (1982)

(29) MAYR W.R.:
Methoden zur HLA-Typisierung
Rheuma-Forum 10, 55-61 (1980)

(30) MCDEVITT H.O., BENACERRAF B.:
Genetic control of specific Immune responses
Adv. Immunol. 11, 31-74 (1969)

(31) MORRIS M.J., VAUGHAN H., LANE D.J., MORRIS P.J.:
HLA in Asthma
Monogr. Allergy, vol. 11, 30-34
Karger, Basel 1977

(32) MÜLLER V., HOPPE H.H.:
Diagnostische Bedeutung der HLA-Merkmale für Krankheiten
Dtsch. med. Wschr. 108, 908-910 (1983)

(33) MUNRO A., BRIGHT S.:
Products of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response
Nature 264, 145-152 (1976)

(34) OEHLING A., CRISCI D.D.:
Rolle der T- und B-Lymphozyten bei allergischen Krankheiten
Allergie und Immunologie 26, 127-136 (1980)

(35) OEHLING A., BAENA-CAGNANI C.E., SANZ M.L., CRISCI C.D.:
HLA and Pollinosis
Allergol. et Immunopathol., Vol. VII, 423-426 (1979)

(36) OHKIDO M., OZAWA A., MATSUO I., NAKANO M., TSUJI K., NOSE Y.:
HLA Antigens and susceptibility to atopic dermatitis
Monographs in allergy 11, 36-43 (1977)

(37) PERRIN-FAYOLLE M., BETUEL H., BIOT N., GROSCLAUDE M.:
HLA Antigens in patients allergic to pollen and to house dust
Monographs in allergy 11, 74 (1977)

(38) PILLIER-LORIETTE C. et al.:
Search for a Correlation between Familial Allergy to Cocksfoot Pollen and HLA Antigens
Monogr. Allergy, vol. 11, 61-68
Karger, Basel 1977

(39) POLLACK M.S. et al:
Pränataler Vaterschaftsnachweis. Forensische Bedeutung der HLA-Bestimmung
JAMA-D 1 (3), 180-182 (1982)

(40) RACHELEFSKY G.S., TERASAKI P.I., KATZ R.M., SIEGEL S.C.:
B Lymphocyte and Histocompatibility Antigens in Extrinsic Asthma
Monogr. Allergy, vol. 11, 35
Karger, Basel 1977

(41) RITTNER Ch., BERTRAMS J.:
On the significance of C2, C4 and factor B polymorphisms in disease
Hum. Genet. 56, 235-247 (1981)

(42) SPEISER P.:
Chances of Paternity Exclusion in Tabular Form
Z. Immun.-Forsch. 143, 203-205 (1972)

(43) STASTNY P. et al.:
The human immune response region (HLA-D) and disease susceptibility
Immunol. Rev. 70, 113-153 (1983)

(44) STASTNY, P.:
Rheumatoid arthritis: relationship with HLA-D
Am. J. Med. 75 (6a), 9-15 (1983)

(45) SVEJGAARD A., BRATLIE A., HEDIN P.J. et al.:
The Recombination fraction of the HLA-System
Tissue Antigens 1, 81-88 (1971)

(46) SVEJGAARD A.:
Das HLA-System
Ärztl. Lab. 25, 89-95 (1979)

(47) SVEJGAARD A., PLATZ P., RYDER L.P.:
HLA and disease 1982 - A survey
Immunol. Rev. 70, 193-218 (1983)

(48) TERASAKI P.I., MCCLELLAND J.D.:
Microdroplet assay of human serum cytotoxins
Natur 204, 998-1000 (1964)

(49) TURTON C.W., MORRIS L., BUCKINGHAM J.A., LAWLER S.D., TURNER-WARWICK M.:
Histocompatibility Antigens in Asthma: Population and Family Studies
Thorax 34 (5), 670-676

(50) TURNER M.W., BROSTOFF J., WELLS R.S., STOKES C.R., SOOTHILL J.F.:
HLA in eczema and hay fever
Clin. exp. Immunol. 27, 43-47 (1977)

(51) VIRCHOW C., MÖLLER E., DEBELIC M.:
Immunglobulin E bei Asthma bronchiale allergicum
Dtsch. med. Wschr. 97, 1024-1028 (1972)

(52) WILLCOX H.N.A., MARSH D.G.:
Genetic regulation of antibody Heterogenety: Its possible significance in human allergy
Immunogenetics 6, 209-225 (1978)

(53) YAMAMOTO K., FUKUI I., OZAWA A., MATSUO I., NIIZUMA K., OHKIDO M., KATO S., KIMURA M., TSUJI K.:
HLA antigens in atopic diseases
Mod. Probl. Paediatr. 20, 73-85 (1976)

(54) YOO T.J., FLINK R.J., THOMPSON J.S.:
The relationship between HL-A antigens and lymphocyte response in ragweed allergy
J. Allergy clin. Immunol. 57, 25-28 (1976)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Hermann Michel danke ich für die Vergabe des Themas und die freundliche Unterstützung.
Ganz herzlich danke ich auch Frau Komischke und Frau Wöllert aus dem Labor für Gewebetypisierung im Klinikum Steglitz für ihre tatkräftige Unterstützung und Anteilnahme am Fortgang dieser Arbeit.
Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med Fuchs und Herrn Helmut Glenz für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 15.6.40 in Freudenberg geboren.
Mutter: Herta Bubenzer, geb. Humburg
Vater: Carl Bubenzer

1947 - 1952 Volksschule in Freudenberg
1952 - 1961 Gymnasium in Olpe und in Stift Keppel
1962 - 1964 Tätigkeit als Arzthelferin in Rottach-Egern
1964 - 1966 Landeslehranstalt für med. techn. Assistenten in Berlin
1966 - 1971 Tätigkeit als MTA in Berlin und in der Schweiz
1971 - 1972 Aufenthalt in Israel
1972 - 1974 Tätigkeit als MTA in Berlin
1974 - 1976 Berlin-Kolleg
1977 - 1983 Medizin-Studium an der FU in Berlin
Seit 1984 Tätigkeit als ärztliche Gutachterin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen